

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

822

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René ROPARS

Né le 18 Février 1920, à Brest (Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le 21 Novembre 1945

LA

MYASTHÉNIE GRAVE

ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1945



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **ROPARS.**

Prénom : **René.**

Date de soutenance : 21 novembre 1945.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

ROPARS (René). — La myasthénie grave. — Etude clinique et thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

ROPARS (René). — La myasthénie grave. — Etude clinique et thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

ROPARS (René). — La myasthénie grave. — Etude clinique et thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

ROPARS (René). — La myasthénie grave. — Etude clinique et thérapeutique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

Non in laudibus : ROBERT

Robert : René

Non in laudibus : ROBERT

Robert : René

Non in laudibus : ROBERT

ROBERT (René) -- La mias-
me grave -- Étude clin-
que et thérapeutique --
Paris Imp. R. Foulon 1945

(Thèse Méd. (R.), Paris

ROBERT (René) -- La mias-
me grave -- Étude clin-
que et thérapeutique --
Paris Imp. R. Foulon 1945

(Thèse Méd. (R.), Paris

ROBERT (René) -- La mias-
me grave -- Étude clin-
que et thérapeutique --
Paris Imp. R. Foulon 1945

(Thèse Méd. (R.), Paris

ROBERT (René) -- La mias-
me grave -- Étude clin-
que et thérapeutique --
Paris Imp. R. Foulon 1945

(Thèse Méd. (R.), Paris

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René ROPARS

Né le 18 Février 1920, à Brest (Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le 21 Novembre 1945

LA

MYASTHÉNIE GRAVE

ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

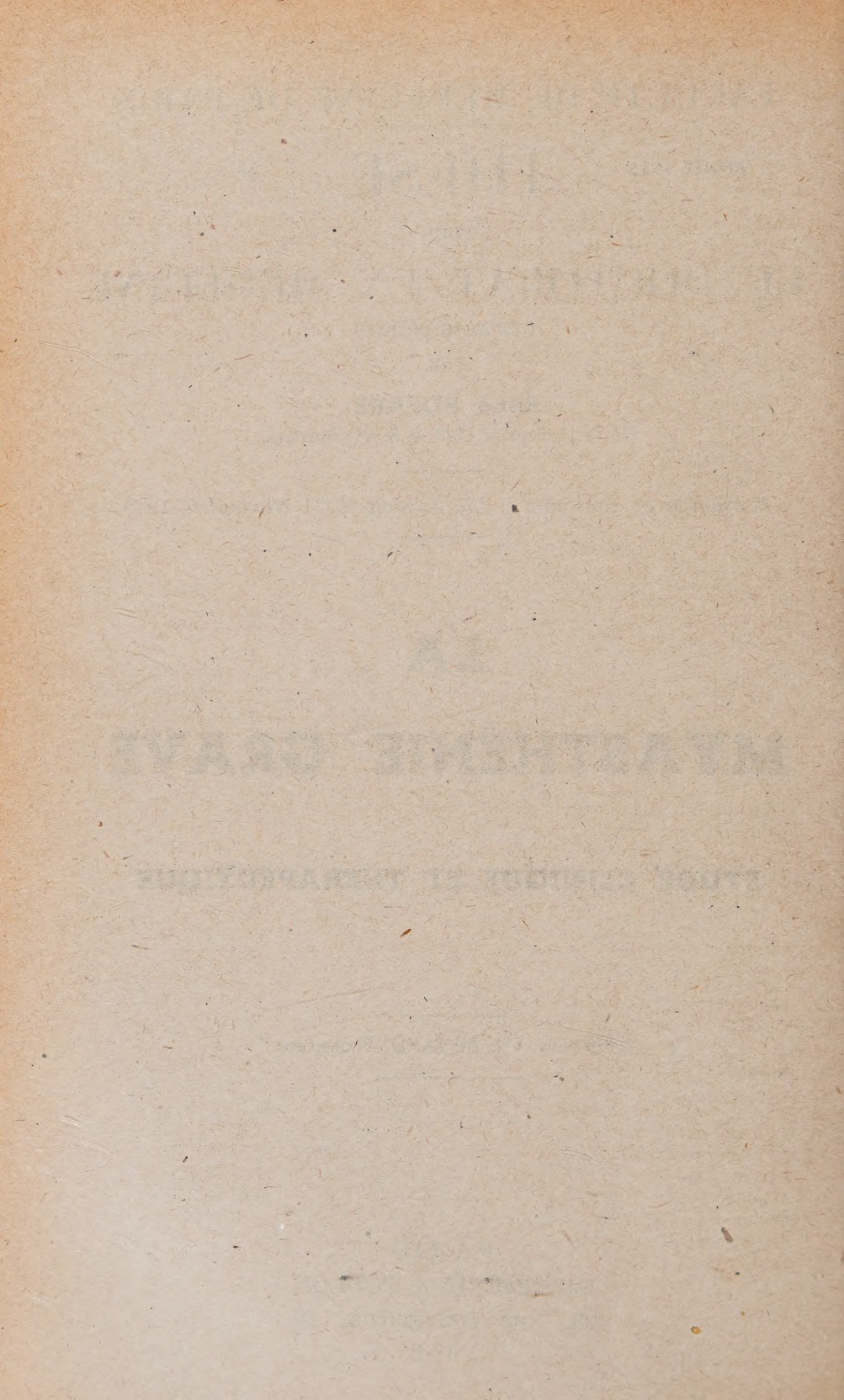
Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1945



DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray,
Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-
Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion,
Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary,
Tanon

DOYEN BAUDOUIN

ASSESSEUR LÉON BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
	LEVEUF.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	GOUGEROT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	N...
	FIESSINGER.
	HARVIER.
Clinique médicale propédeutique	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VILLARET.
Cliniques obstétricales	VINCENT (Cl.).
	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	VEI/TER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale	SENEQUE.
Clinique de la Tuberculose	LOEPER.
Clinique urologique	TROISIÈRE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	FEY.
Histologie	LIAN.
	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale et Médecine du Travail	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri)
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*),
 RICHT (*Physiologie*), VERNE, (*Histologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER.	Médecine générale	DE GENNES.
	N...		HAGUENAU.
Anatomie pathologique ..	DELARUE.		LELONG.
	Mlle GAUTHIER- VILLARS.		LENEGRE.
Bactériologie ..	BONNET.		MARCHAL.
Chimie médicale ..	N...		MOLLARET.
	AMELINE.		MOUQUIN.
	FEVRE.	Médecine légale ..	SOULIE.
	FUNCK-		DESOILLE.
	BRENTANO.		DIGONNET.
Chirurgie générale	MENEGAUX.	Obstétrique ...	LACOMME.
	PATEL.		SUREAU.
	SICARD.		N...
	N...	Ophthalmologie ..	RENARD.
	N...	Oto-rhino-	
	N...	laryngologie ..	HALPHEN.
	N...	Parasitologie ..	LAVIER.
Histologie	BULLIARD.	Parasitologie	
Hydrologie	N...	coloniale	N...
Hygiène	N...	Pathologie	
	BARIETY.	expérimentale ..	LEMAIRE.
	BERNARD (Et.).	Pharmacologie ..	Mlle J. LEVY.
	BOULIN.		N...
	BROUET.	Physiologie	N...
Médecine générale	CACHERA.		N...
	COSTE.	Physiologie	
	DELAY.	médicale	DESGREZ (H.).
	GARCIN.	Thérapeutique ..	TURPIN.
		Urologie	COUVELAIRE

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Clinique chirurgicale .	MM. GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique O. R. L.	MM. HALPHEN.
		Clinique médicale }	ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale ...	ECALLE.		

V. — CHARGES DE COURS

Puériculture	MM. LELONG	Stomatologie	MM. DECHAUME.
Radiologie	LEDoux- LEBARD.		

Secrétaire de la Faculté	MM. J. MOREL
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef .. A. HAHN.
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

*Qu'elle trouve ici l'expression de
ma reconnaissance pour la tendre
affection dont elle m'a entouré.*

*Ces modeste travail ne la remer-
ciera jamais assez de tous ses ef-
forts pour faire de moi un homme.*

A MON PERE

En hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BENARD

Professeur de la Chaire de Pathologie expérimentale et comparée

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CARTON

*Qui m'a fait le très grand hon-
neur de m'entretenir lui-même de
sa Doctrine.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN JARRICOT
DE LYON

Qui a été pour moi un guide savant et dévoué.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON VANNIER

Dont les cours si clairs m'ont grandement facilité mes études.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CHAVANON

Qu'il soit remercié ici de ses précieux conseils bibliographiques et de ses encouragements.

A MESSIEURS LES DOCTEURS EVRAIN
ET HENRI JOUSSET

Dont j'ai suivi les consultations avec tant de profit à l'Hôpital Saint-Jacques.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MOREAU
DE RENNES

Qui m'a évité bien des tâtonnements au début de mes études.

A MES CAMARADES

LES DOCTEURS MENAGE ET BATEJAT

Avec lesquels j'ai si souvent partagé des idées communes.

A MONSIEUR LACROIX-A-L'HENRI

A MADAME GAY

*Avec ma cordiale sympathie.
En hommage de ma vive grati-
tude et de mon amitié.*

INTRODUCTION

L'étude de la myasthénie grave a fait, ces dix dernières années, considérablement avancer nos connaissances de cette affection, qui cependant a donné lieu à des descriptions il y a plus de soixante ans. Ce syndrome de fatigabilité musculaire a d'abord été connu sous divers noms jusqu'à ce que le terme de myasthénie grave pseudoparalytique, proposé par JOLLY en 1895, ait été adopté.

Affection ancienne, elle a suscité ces dernières années de nombreux travaux, observations cliniques et surtout essais thérapeutiques fondés sur des notions pathogéniques elles-mêmes basées sur la meilleure connaissance que nous ayons du chimisme nerveux. Car la myasthénie est de toute évidence une affection neuro-musculaire, avec atteinte bulbaire. Si, bien que nous consacrant à la médecine générale, et non à la neurologie, nous avons décidé de choisir pour sujet de thèse cette affection, c'est que celle-ci rentre également dans le cadre de la pathologie générale, et que le clinicien peut avoir à en dépister et traiter des cas, sans faire appel au spécialiste. C'est aussi que l'affection semble plus fréquente qu'autrefois, à tout le moins mieux diagnostiquée, et que son traitement a fait ces dernières années de sérieux progrès. Il était donc intéressant de rechercher, sur la base des observations publiées en particulier en France et aux Etats-Unis, les traits cliniques qui caractérisent cette curieuse

maladie, les moyens de la diagnostiquer, et les thérapeutiques susceptibles de la combattre. Celles-ci sont multiples et diverses, elles ont toutes plus ou moins fait leurs preuves, mais toutes ont connu des échecs : c'est pourquoi elles se complètent utilement : prostigmine d'abord; cortine de synthèse; testostérone seule ou associée à la vitamine B¹; insuline; guanidine; enfin thymectomie ou irradiation thymique.

*
**

Nous avons dit que ces dernières années ont vu une avance considérable de nos connaissances de la myasthénie grave, maladie somme toute rare, caractérisée par une grande fatigabilité des muscles volontaires. L'intérêt a été centré sur cette maladie à la suite d'une série de travaux, sur la théorie chimique de la transmission de l'impulsion nerveuse par le synapse à la suite de la libération périphérique d'une substance spécifique, théorie émise en 1921 par LOEWI pour expliquer le mécanisme des nerfs autonomes et leur action sur les organes effecteurs; par la suite, théorie invoquée par DALE, FELDBERG et VOGT pour expliquer une réaction analogue au niveau des plaquettes terminales des nerfs moteurs des muscles volontaires. Une autre série de faits se rattachant à l'étude de la myasthénie grave concerne la découverte, en 1934-1935, par WALKER, des effets thérapeutiques de la physostigmine et de la prostigmine ou néostigmine des Américains, corps qui combattent les symptômes de l'affection qui nous occupe. Enfin BLALOCK a rouvert la controverse déjà longuement discutée sur le rôle du thymus dans la myasthénie grave : cet auteur a en effet prouvé la valeur thérapeutique de la thymectomie dans cette affection.

Malgré ces trois contributions importantes au problème de la myasthénie, celle-ci demeure encore obscure

par certains points étiopathogéniques, et ses caractères cliniques échappent encore souvent à une schématisation rigoureuse. C'est pourquoi il est nécessaire, pour aborder le problème que pose encore la myasthénie, de tenir compte des observations publiées dans la littérature, le travail principal étant certainement celui de VIETS, basé sur 125 cas suivis au Massachusetts General Hospital pendant ces dix dernières années.

Si l'on en croit VIETS, c'est l'Anglais WILLIS qui, le premier, décrivit en 1672 dans son « *De anima brutorum* » ce syndrome que ERB en 1878 et GOLDFLAM en 1893 devaient complètement isoler. JOLLY, en 1895, appliqua au syndrome le nom de myasthénie grave pseudoparalytique. A partir de 1900, la maladie devint plus généralement connue, et des observations en furent données, tant en Europe qu'en Amérique. En 1905, les premiers cas en étaient déjà rapportés au Massachusetts General Hospital, puis 31 malades y furent suivis entre cette date et 1934. Aussi, au Congrès international de neurologie en 1939, VIETS et SCHWAB pouvaient-ils en rapporter cinquante cas, collectés en trente ans : chiffre qui contraste avec les 125 cas observés par ces mêmes auteurs dans les neuf dernières années : plus grande fréquence de la maladie, ou, plutôt, meilleure connaissance en permettant plus sûrement le diagnostic et le traitement.

C'est également de 1935 et 1936 que datent les premiers résultats publiés du traitement de la myasthénie par la prostigmine. En 1938, SCHWAB proposait un test, une épreuve thérapeutique permettant le diagnostic de l'affection. MOEHLING, en 1940, rapportait l'observation d'une myasthénie guérie par l'implantation sous-cutanée de comprimés de désoxycorticostérone : nous verrons que cette thérapeutique a été reprise avec parfois des échecs et des accidents. DODD et ses collaborateurs ont utilisé le chlorhydrate de guanidine. BLALOCK, en 1941, proposa la thymectomie.

ELERT, en 1942, devait étudier l'affection au cours de la grossesse et ses rapports avec l'addisonisme. VILDE, en 1942, a rapporté un cas de myasthénie heureusement influencé par l'irradiation du thymus, tandis que VIETS revenait sur la question de la myasthénie gravidique. STRICEROOT posait, toujours en 1942, le problème de l'hérédité de la myasthénie, à l'occasion d'un cas observé chez un enfant né d'une mère myasthénique.

En 1943, NIELSEN rapporte l'observation d'une myasthénie post-grippale bénéficiant du traitement par le bromure de prostigmine per os. Mais l'élévation des doses aboutit à un syndrome toxique rapidement mortel. NELLEN rapporte également des cas de myasthénie traitée avec succès par la thymectomie. MICHON a proposé de traiter la myasthénie par le calcium.

L'année 1944 est marquée de nombreuses publications relatives à l'affection qui nous occupe. OPPIKOFFER décrit la dysphagie et la dysarthrie susceptibles de survenir en cas de myasthénie grave. L'observation de GARCIN et de ses collaborateurs montre que le diagnostic de l'affection n'est pas toujours facile : en effet, dans leur cas, l'évolution se fit sous le tableau d'un steppage bilatéral, avec pseudo-signe de Babinski. Les effets de la prostigmine permirent seuls le diagnostic exact. Le problème sémiologique et diagnostique de la myasthénie a été également soulevé par l'observation de ALAJOUANINE, THUREL et DURUPT, l'atrophie musculaire et la réaction de dégénérescence ayant fait croire à une poliomyélite antérieure chronique. En fait, il semble bien que l'atrophie musculaire et la réaction de dégénérescence puissent être considérées comme faisant partie du tableau clinique de la myasthénie. WALSH consacre une étude détaillée aux signes oculaires de la myasthénie. Enfin, COULOUJON a décrit un syndrome myasthénique curieux survenu chez des chiqueurs, et faisant incriminer une substance toxique contenue dans le tabac.

Le traitement de la myasthénie par la prostigmine a été une fois encore étudié en 1944 par VELLUZ. VIETS l'emploie à hautes doses sous forme de méthysulfate, en injections intra-musculaires et intra-veineuses, la néostigmine étant donnée simultanément per os. WILSON propose de lui associer l'éphédrine. COSTE est également partisan de la prostigmine, surtout après l'échec de la cortine de synthèse. La testostérone associée à la vitamine B¹ a donné à cet auteur de bons résultats publiés à la Société Médicale des Hôpitaux en 1945. L'hormone mâle, dont les effets ont été étudiés par SIMONSON sur l'effort musculaire du vieillard, est également préconisée dans un éditorial du « Journal of American Medical Association » récent.

*
**

Les éléments sont donc suffisamment nombreux pour que puisse déjà être brossé un tableau exact, clinique et thérapeutique, de la myasthénie grave qui, au point de vue thérapeutique, a parfois été rapprochée du diabète : il faut en effet, là aussi, surveiller constamment le malade, afin de pouvoir augmenter brusquement les doses de prostigmine, sous peine de voir le malade succomber à une paralysie respiratoire. La maladie offre en effet des « sautes » symptomatiques des plus curieuses, et des plus dangereuses si la surveillance du myasthénique n'est pas suffisante. L'injection de prostigmine peut avoir l'effet spectaculaire d'une injection d'insuline ou de glucose. La stabilisation du malade est également le but à atteindre; une fois celle-ci obtenue, le sujet doit être revu tous les trois ou six mois, selon la gravité de l'atteinte, et l'étape évolutive de la maladie.

ETUDE CLINIQUE

Les signes caractéristiques de la myasthénie sont multiples : fatigabilité musculaire, asthénie, puis dysphagie et dysarthrie, signes oculaires, strabisme, ptosis; les résultats de l'examen électrique peuvent être normaux ou montrer la réaction de Jolly, voire une réaction de dégénérescence. L'examen neurologique est négatif, ainsi que les recherches humérales. Les facteurs endocriniens sont parfois évidents, avec aggravation des troubles au moment des règles ou de la grossesse. Pour établir un tableau aussi exact que possible d'une affection en elle-même assez polymorphe, nous allons d'abord en rappeler quelques observations typiques, ensuite en étudier, à la lumière de ces observations, les symptômes musculaires, neurologiques, huméraux et endocriniens.

*
**

Le malade de ALAJOUANINE est un homme de 61 ans ayant présenté dès l'âge de trente ans un ptosis bilatéral surtout marqué à gauche, puis une diminution progressive de la force musculaire suivie d'amyotrophie localisée aux épaules, enfin gagnant les bras, les avants-bras et les mains. Le travail est devenu impossible. Un an plus tard, les membres inférieurs sont atteints, avec début radiculaire. Cette même année apparaissent de la dysphagie et de la dysphonie. Au moment de son hospitalisation, le malade présente un facies caractéristique, avec ptosis bilatéral, légère paré-

sie du droit supérieur du côté gauche et diplopie à la fatigue. Les masticateurs s'épuisent rapidement, la voix ne s'épuise que tardivement. On constate une atrophie des muscles des épaules et des bras, leurs contractions sont sans force, ne peuvent déplacer que le segment sur lequel ils s'insèrent; les contractions s'épuisent après quelques mouvements successifs. Le biceps gauche, presque complètement disparu, ne répond plus aux incitations volontaires. Les muscles des avant-bras et des mains sont plus respectés. Abolition des réflexes tendineux des membres supérieurs.

Les fessiers sont légèrement atrophiés et leur force est diminuée. Il en est de même des quadriceps, des muscles antéro-externes des jambes; les réflexes tendineux sont affaiblis. Les muscles du cou et du tronc ont une résistance diminuée, vite épuisée à l'effort répété: en somme, à tous les niveaux fatigabilité extrême faisant perdre leur reste d'énergie aux muscles, qui récupèrent leur activité initiale par le repos. L'injection de prostigmine permet l'exécution répétée 50 fois d'un mouvement possible huit fois seulement avant elle.

L'examen électrique révèle à plusieurs reprises une dégénérescence partielle disséminée de la musculature des membres.

*
**

La malade de GARCIN donne un tableau encore plus typique de myasthénie grave. Il s'agit d'une femme de 31 ans qui, à la suite de six avortements en quatre ans, présente un fléchissement de l'état général. Une angine pultacée donne le signal de l'apparition de troubles de la déglutition et de la phonation et d'une faiblesse musculaire des membres. Un traitement au salicylate de soude et à la strychnine échoue. Le diagnostic de myasthénie n'est posé qu'au bout d'un an, sur la fatigabilité anormale des muscles, à l'effort, l'abolition du réflexe vélo-palatin, le strabisme externe de l'œil gauche par parésie du droit interne. On trouve une réaction de Jolly au niveau de la face et des membres après une marche de deux heures. La désoxycorticostérone échoue, mais la prostigmine est efficace, à la dose de 0 mmg. 5 en ampoule et per os d'un comprimé de 15 mmg.

Le repos, le grand air, une bonne alimentation, n'empêchent pas la myasthénie de s'aggraver; après une aménorrhée totale de six mois, les règles réapparaissent irrégulières et insuffisantes, et correspondant chaque fois à une aggravation de la myasthénie. A ce moment la malade se réveille à dix heures du matin, anéantie; elle ne peut se lever qu'après avoir reçu une injection de 0 mmg. 5 de prostigmine, qu'elle a préparée la veille et qu'elle met parfois une demi-heure à faire. Elle a ainsi la force d'avaler quatre ou cinq comprimés de prostigmine à 15 mmg. L'action de la prostigmine cesse vers 18 heures, heure à laquelle la malade se couche. Elle se fait alors une nouvelle injection et prend un comprimé vers 18 heures 30, ce qui la mène à 21 heures. Pour faire une course assez longue il lui faut 15 comprimés et 6 ampoules. Il lui arrive de ne pas avoir la force de se piquer au réveil. Elle présente alors de la suffocation par tachycardie, de l'obstruction nasale, de l'encombrement de la bouche par la salive qu'elle ne peut déglutir. Il n'existe pas de troubles sphinctériens. Le facteur endocrinien paraît ici à retenir : dysménorrhée, grossesses. Le thymus ne semble pas en cause, et son irradiation a aggravé la myasthénie. Le métabolisme est augmenté, ce qui signerait une influence thyroïdienne, mais la thyroxine ne donne aucun résultat thérapeutique. Il en est de même des surrénales, la cortine de synthèse et l'injection intra-veineuse lente d'adrénaline ayant échoué. Les modificateurs du sympathique sont sans effet. Seule la prostigmine est efficace. Mais surtout l'insuline a transformé la malade, la guanidine permettant de diminuer les doses de prostigmine.

*
**

Enfin M. VELLUZ a observé un syndrome myasthénique chez un prisonnier de guerre âgé de 26 ans, et présentant une marche difficile, un facies inexpressif, une parole embarrassée. La maladie a débuté par du steppage, des chutes fréquentes, des douleurs dans les mollets, une diplopie intermittente par fatigue, une diminution de la force de préhension, puis une diplégie faciale avec impossibilité de tenir une cigarette entre les lèvres, de siffler, de

tousser ; la mastication devient difficile, la déglutition est conservée, mais la parole est gênée.

L'examen neurologique révèle une hypotonie musculaire généralisée. Il existe un amaigrissement global discret, avec absence de contraction fibrillaire. La force segmentaire est nulle après plusieurs recherches. Les réflexes sont vifs : en somme, pas de paralysie ou de parésie vraie, mais une fatigabilité extrême de tous les groupes musculaires : troubles moteurs pseudo-paralytiques sans troubles de la sensibilité subjective, sans signe de Romberg, d'hypermétrie ou d'adiadocinésie. L'examen humoral et physique est négatif.

Cette paralysie par épuisement, ou syndrome de surfatigabilité musculaire, est ici d'origine obscure. Après une amélioration légère obtenue par le glycocolle et la corticosurrénale et un enrichissement du régime par 75 gr. par jour de viande de conserve de bœuf, on institue un traitement associant la prostigmine, l'éphédrine et le glycocolle. L'action thérapeutique est excellente, mais en dehors d'elle, la nuit par exemple, le malade redevient un pseudo-paralytique.

*
**

Nous terminerons par la malade de MOLLARET, une femme de 30 ans hospitalisée pour troubles respiratoires paroxystiques. Il y a un an, elle a commencé par présenter une dysphonie légère le soir, ou après une longue conversation. Ensuite sont survenus des troubles moteurs des membres supérieurs, surtout intenses aux extrémités, et succédant à la fatigue. Après une rémission de trois mois, sont réapparus les troubles de la voix et de la déglutition, des modifications de la mimique, du rire en particulier, les troubles moteurs. Tout récemment enfin la malade a présenté une dyspnée continue avec sensation d'oppression, et deux accès paroxystiques avec cyanose et manque d'air. La malade a maigri de 13 kilogrammes. Elle n'a jamais présenté de troubles oculaires ni d'atteinte des membres inférieurs. Les examens montrent qu'il s'agit d'une myasthénie bulbo-spinale caractéristique, avec troubles de la mimique, de la phonation et de la mastication à la fatigue.

La déglutition est rendue difficile par l'absence d'élévation du voile à la fatigue.

L'épreuve dynamométrique au niveau des membres supérieurs montre un syndrome myasthénique léger ; l'examen électrique, une réaction myasthénique peu accusée. L'examen neurologique, physique, humoral, est par ailleurs négatif.

La prostigmine donne une importante amélioration, mais la persistance de la dysarthrie fait tenter un traitement par la cortine de synthèse : ce traitement doit être interrompu à la suite de complications dramatiques, rappelant l'œdème du pœumon. La reprise du traitement par la prostigmine permet à la malade de quitter le service.

*
**

Reprenons un à un les divers symptômes qui composent le tableau clinique de la myasthénie.

La *dysarthrie* est, selon OPIKOFER, un bon signe anamnétique dans la myasthénie grave. Le langage est normal le matin. Il s'aggrave progressivement au cours de la journée. La lecture, les chiffres, sont d'abord nets, puis ils deviennent brouillés et inintelligibles. Il existe à la fois des troubles de l'articulation et des troubles de la phonation. En même temps on observe une dysphagie associée, provenant d'une insuffisance de la musculature bucco-pharyngée, l'œsophage demeurant indemne.

Les *signes oculaires* sont présents dans la plupart des cas. On peut observer, selon WALSH, une myasthénie grave purement oculaire, mais les signes neuro-musculaires s'étendent ensuite aux autres groupes. Dans tous les cas en effet, les symptômes oculaires sont précoces. Le ptosis est le signe le plus fréquent. On a également signalé une faiblesse de l'orbiculaire, isolée ou associée au ptosis. Il est probable qu'une faiblesse musculaire serait régulièrement découverte par l'épreu-

ve de la fermeture des paupières; elle n'est pas constamment recherchée ni signalée. On a décrit des limitations des mouvements oculaires, limitations uni ou bilatérales, et dans les divers sens. Du strabisme divergent ou convergent en résultera. Les anomalies pupillaires sont exceptionnelles, pour WALSH leur présence signifie qu'il ne s'agit pas d'une myasthénie grave vraie. L'accommodation paraît rarement atteinte : dans un cas sur 60 selon une statistique américaine. Le champ visuel et l'acuité ne sont pas modifiés. Dans l'ensemble, la symptomatologie oculaire de la myasthénie grave est celle des états thyroïdiens.

L'examen général et l'examen neurologique sont généralement négatifs. Mais l'*examen électrique* est de toute première importance, pour déceler et apprécier le syndrome de fatigabilité musculaire. Il recherche avant tout l'existence d'une réaction de Jolly et une réaction de Bourguignon typique : augmentation de la chronaxie après téτανisation du fléchisseur CS de l'annulaire. La réaction myasthénique consiste en la diminution de l'amplitude des muscles après excitations répétées, et en une *augmentation de la chronaxie*. Les réflexes sont diminués. L'électromyogramme donne une ligne de base irrégulière et de ripostes désordonnées. Il est possible enfin d'observer des réactions de dégénérescence, qui ne doivent pas nécessairement faire conclure à une poliomyélite. La paralysie n'est que le plus haut degré de la fatigue, elle fait partie du tableau clinique de la myasthénie dans laquelle la réaction de dégénérescence ne peut surprendre.

C'est ainsi que le malade de ALAJOUANINE a d'abord présenté une dégénérescence partielle disséminée à l'ensemble de la musculature des membres, au spinal et au trapèze des deux côtés; la chronaxie au point moteur de la courte portion du biceps gauche est de 1 σ 64 et la contraction est lente et de faible amplitude. Sept

mois plus tard, on pratique des expériences de fatigabilité avant et après prostigmine : téτανisation du biceps au courant galvanique rythmé à 50 excitations par seconde avec une intensité double de celle de la rhéobase, 10 passages du courant téτανique de 10 secondes chacun, en trois minutes : au troisième passage, le téτανos disparaît, mais il reste la secousse initiale à chaque rétablissement du courant. A partir du septième passage il n'y a plus de réponse. La chronaxie du muscle, qui était de $1 \sigma 40$ auparavant, s'élève à $2 \sigma 28$ neuf minutes après l'arrêt du courant téτανisant, pour redescendre à sa valeur initiale à la quatorzième minute. On injecte alors une ampoule de prostigmine et, 35 minutes plus tard, le malade, qui était incapable de fléchir l'avant-bras, peut exécuter ce mouvement; la chronaxie du biceps n'est plus que de $1 \sigma 08$.

Quarante minutes après l'injection de prostigmine, on refait une téτανisation au courant galvanique comme dans l'épreuve précédente : le téτανos ne varie pas pendant les trois minutes que dure l'épreuve, et après celle-ci la chronaxie n'a pas varié. La réaction myasthénique a donc été nette, et aussi nettement influencée par la prostigmine. L'existence d'une réaction de dégénérescence ne doit pas faire renoncer au diagnostic de myasthénie, surtout lorsque le traitement d'épreuve à la prostigmine a été suivi d'une amélioration indiscutable.

Le *bilan humoral* est généralement normal. Chaque fois qu'un examen hématologique a été pratiqué, on n'a trouvé que des modifications légères, ou inconstantes. MOLLARET signale une diminution importante de la valeur globulaire, qui n'est chez sa malade que de 0,63; la formule leucocytaire est normale, sauf parfois une éosinophilie légère.

L'*examen endocrinien* est plus intéressant. Il a surtout été effectué par COSTE, qui souligne chez une malade une insuffisance *thyroïdienne* légère, avec métabo-

lisme basal constamment abaissé; des troubles ovariens, de la dysménorrhée, des règles rares et pauvres, de l'adiposité. Le benzoate d'œstradiol a eut un effet assez favorable; par contre, une grossesse intercurrente a beaucoup aggravé la myasthénie. Au contraire, VIETS conclue de ses observations que les grossesses répétées, l'accouchement, l'allaitement, ne paraissent pas avoir d'influence fâcheuse sur la myasthénie : depuis l'emploi de la prostigmine, la myasthénie a cessé d'être une indication à l'interruption de la grossesse. Cet auteur a observé huit cas de guérison se maintenant de trois à six mois après l'accouchement. Dans un cas, l'aggravation apparue en fin de grossesse a été traitée avec succès par la prostigmine.

L'influence du *thymus* a été très diversement interprétée. COSTE signale l'absence d'hypertrophie de cette glande et l'inefficacité de son irradiation. Des auteurs, américains en particulier, ont cependant, nous le verrons plus loin, obtenu des succès par l'ablation ou l'irradiation du thymus.

Ces divers traits composent donc un tableau clinique assez polymorphe, dont il faut cependant retenir : la fatigabilité musculaire, les signes oculaires, les particularités de l'examen électrique du muscle. Il existe néanmoins des cas de diagnostic difficile, pouvant être confondus avec une paralysie périphérique, une polynévrite, ou même au contraire une atteinte médullaire, poliomyélite en particulier. C'est pourquoi les tests diagnostiques gardent toute leur valeur pour préciser la nature de l'affection qui nous occupe. Depuis l'introduction en thérapeutique de la prostigmine, ces tests, nous allons le voir dans les pages qui suivent, sont assez précis pour pouvoir éviter les erreurs de diagnostic. Encore faut-il penser à les appliquer.

DIAGNOSTIC

Le plus souvent le diagnostic de la myasthénie grave n'offre aucune difficulté. Même avant que soient établis les tests thérapeutiques, la maladie, dans ses formes caractérisées, n'était généralement pas méconnue.

C'est de 1935 que date un événement capital dans l'histoire de la myasthénie : la constatation, par MARY WALKER, de l'effet spectaculaire de la prostigmine en injection sur la faiblesse musculaire des myasthéniques. La néostigmine fut utilisée par VIETS au début de l'année 1935, et avant la fin de cette même année VIETS et SCHWAB décrivaient un *test de diagnostic*, basé sur l'amélioration des symptômes par cette substance. La forme originale de cette épreuve fut modifiée en 1936, puis décrite en détail en 1938. Elle a été utilisée en série aux Etats-Unis et s'est révélée des plus intéressantes, en confirmant le diagnostic basé sur des notions cliniques. Il existe actuellement des « ampoules diagnostiques » contenant 1 mmg, 5 de méthysulfate de néostigmine et 0 mmg, 6 de sulfate d'atropine, dose pour un adulte. Une dose inférieure pourrait ne pas amener d'amélioration et, par là, fausser le diagnostic. La dose active est très variable d'un sujet à l'autre, mais l'ampoule contient la dose moyenne la plus généralement efficace. Dans certains cas, il peut être nécessaire de l'élever pour confirmer le diagnostic. L'atropine est utile pour éviter l'effet pseudo-muscarine sur les fibres lisses. Si le malade éprouve certains

symptômes désagréables, tels que pâleur, sueurs, sensation de constriction thoracique, éructations gazeuses, diarrhée, faiblesse générale, on redonnera une nouvelle dose d'atropine. Ces réactions sont d'ailleurs rares. Au contraire, le fait que le malade supporte généralement cette dose sans présenter de stimulation des fibres lisses est précisément en faveur d'une myasthénie grave. L'injection est suivie de la disparition de la faiblesse des muscles volontaires, avec possibilité de mobilisation des yeux et des muscles faciaux, et reprise de la mastication, de la déglutition et du langage. De plus, la musculature du cou, du dos et des extrémités peut être renforcée, si elle est atteinte, le malade devenant alors capable de redresser la tête sans difficulté, d'élever les bras plus haut que les épaules, d'étendre totalement les doigts et les bras, de croiser les jambes, trois fonctions qui mettent en jeu des groupes musculaires généralement atteints dans la myasthénie grave.

Des centaines d'épreuves à l'aide de cette ampoule-test ont confirmé les observations princeps selon lesquelles la *néostigmine* est un antidote *spécifique* de la symptomatologie de la myasthénie grave. Il existe cependant d'autres affections dans lesquelles la néostigmine améliore le déficit : sclérose latérale amyotrophique, paralysies bulbaires, certaines dystrophies musculaires et syndromes analogues. Mais l'effet est généralement très réduit, à peine 5 à 10 % de celui observé dans la myasthénie.

D'autre part, il est possible d'aggraver les myasthéniques par le curare ou la quinine. Cette contre-épreuve est généralement inutile; cependant l'emploi de curare, a été préconisé par BENNETT et CASH, l'emploi de la quinine par HARVEY et WHITE-HILL, et par EATON.

Une méthode diagnostique du plus haut intérêt consiste en l'étude par le fluoroscope du réflexe de déglutition avant et après l'injection de néostigmine : ainsi

est éliminée la question du contrôle volontaire, et la rétention du baryum dans le pharynx et les sinus pyri-formes est la preuve certaine que le mécanisme de la déglutition est atteint. Si, après l'injection de néostigmine, le malade est capable de déglutir normalement, sans rétention de baryum, le diagnostic de myasthénie grave est indubitable. Ce résultat n'est pas obtenu dans la paralysie bulbaire. Si celle-ci est suspectée, on fait avaler au malade un mélange baryté assez fluide; la rétention du produit opaque n'est pas atténuée par l'injection de prostigmine, mais surtout la rétention du produit peut provoquer un malaise et une dyspnée intense. L'examen du pharynx postérieur montre généralement une faiblesse et une atrophie des muscles et de la fibrillation chez les sujets atteints de paralysie bulbaire; aspect absent dans les paralysies pseudo-bulbaires. Le diagnostic est encore facilité en l'absence d'amélioration par la prostigmine.

ETUDE THÉRAPEUTIQUE

1. — PROSTIGMINE.

Au premier rang des thérapeutiques appliquées à la myasthénie grave se trouve la prostigmine. L'utilisation de cette substance repose sur des données physiologiques qu'il nous faut brièvement rappeler. C'est de 1921 que date la théorie selon laquelle il existe un processus chimique dans la transmission de l'influx nerveux par le synapse. Cette hypothèse fut d'abord proposée par LOEWI pour le système végétatif, mais elle fut transposée par DALE, FELDBERG et VOGT à la jonction neuromusculaire du système musculaire strié. La substance en cause est l'acétylcholine, nécessaire au passage de l'influx nerveux dans le synapse. Mais il existe en outre un enzyme, la cholinestérase, dont la fonction spécifique est *d'hydrolyser l'acétylcholine* et ainsi de prévenir la transmission continue d'un influx nerveux à un muscle donné. La cholinestérase est présente dans le sang et les tissus. Cet enzyme est temporairement *inactivé* par la physostigmine et une substance voisine, la néostigmine. La libération d'acétylcholine au niveau des plaquettes terminales des nerfs est si généralisée, que l'ensemble du système a été désigné sous le terme de nerfs cholinergiques. On a montré par ailleurs que l'acétylcholine a un effet nicotinique sur les muscles striés et un effet muscarinique sur les fibres lisses. L'action muscarinique peut être

surmontée par l'emploi de sulfate d'atropine, ce qui supprimerait un des symptômes les plus indésirables dans le traitement de la myasthénie.

Le processus chimique de la transmission de l'influx nerveux continue à être l'objet de recherches. Tout récemment, NACHMANSOHN a décrit un autre enzyme, la choline-acétylase, qui assure la synthèse de l'acétylcholine, et on établit ainsi progressivement toute une chaîne de réactions dans laquelle la libération de l'acétylcholine n'est qu'un maillon. On a ainsi parlé de cycle de l'acétylcholine. Lorsque tout le cycle sera élucidé, il sera sans doute possible que la pathogénie de la myasthénie, enfin comprise, indique un traitement spécifique combattant le facteur étiologique, encore inconnu.

Le sujet atteint de myasthénie grave ne sera maintenu en bon équilibre que si une quantité adéquate de néostigmine est *maintenue* dans l'organisme, afin d'inhiber à tout moment la cholinestérase, compte tenu du travail musculaire fourni dans le nyctémère. Il faut donc administrer le médicament de telle sorte que ce taux optimum soit assuré pendant toute la période intercalaire. Les doses individuelles sont extrêmement variables : certains malades sont équilibrés avec des doses minimales, telles que 15 mmg. en deux prises et per os. Cependant, en cas de faiblesse musculaire généralisée, ou de symptômes plus spécifiques, tels que ptosis, diplopie, dysarthrie et dysphagie, des doses plus élevées sont nécessaires. D'après les 45 malades ambulatoires traités par VIETS, la dose moyenne a été de 160 mmg. par 24 heures, en prises espacées. La dose maxima a été chez un malade de 375 mmg. par 24 heures.

Mais la dose totale n'est pas tout, et son *fractionnement* est également de première importance. Pour l'établir, on donne d'abord le médicament quatre fois

par jour, à 8, 12, 16 et 20 heures; en deux ou trois semaines d'observation, compte tenu des indications subjectives du malade, le médecin doit être capable d'équilibrer son malade. Si les symptômes sont graves le matin, une dose nocturne supplémentaire pourra être prise. Certains malades se réveillent spontanément vers 2 heures du matin et prennent un ou deux comprimés. Aucune modification ne doit être apportée avant une observation d'au moins deux semaines.

Si l'atteinte est grave, le traitement ne sera pas ambulatoire, mais le malade hospitalisé sera traité par des injections intra-musculaires ou sous-cutanées. Ce dernier mode d'administration est préférable, car les malades peuvent faire eux-mêmes les injections, avec une méthode rappelant celle de *l'insulinothérapie* dans le diabète. Même s'il s'agit de myasthénie légère, il faut que tout malade dispose d'ampoules, et sache pratiquer des injections d'urgence. Des troubles respiratoires par faiblesse du diaphragme et des muscles intercostaux peuvent devenir rapidement dangereux et doivent être immédiatement combattus. Il est également possible d'observer, chez un malade bien équilibré par des comprimés de néostigmine per os, une aggravation nécessitant une injection précisément pour permettre ensuite la déglutition de comprimés. En cas de dysphagie les malades ont tendance à peu manger, ils perdent du poids et présentent parfois des troubles intestinaux. Une injection une demi-heure avant le repas permettra l'ingestion d'une quantité suffisante d'aliments, avec apport calorique et vitaminique assurant une bonne nutrition, et conservant le poids. Chez des sujets très gravement atteints il peut être nécessaire d'administrer toute la dose de prostigmine par voie parentérale. Dans ce cas la dose maxima est d'environ 30 mmg. en 24 heures, par injection horaire. Un malade de VIETS présentant, avec les petites doses, des symptômes respiratoires, a reçu 1 mm. à 1 mmg. 5 par

heure, nuit et jour, jusqu'à ce qu'une amélioration permette une répartition plus commode de la drogue.

VIETS recommande de faire suivre chaque dose orale de prostigmine de la prise d'une petite quantité d'aliments, ce qui freine la résorption gastrique du produit et évite les accidents de stimulation de la musculature lisse.

2. — CORTINE.

A côté de la prostigmine, on a utilisé la cortine de synthèse, la testostérone seule ou associée à la vitamine B¹, l'insuline, le calcium, et surtout le chlorhydrate de guanidine. Enfin, certains auteurs ont obtenu des succès avec la thymectomie où l'irradiation du thymus.

En cas d'échec de la prostigmine, on a conseillé de lui associer le calcium et l'éphédrine, cette dernière par exemple à la dose de 0 gr. 01 à 8 heures et à 14 heures. VELLUZ a obtenu de bons effets de cette association, à laquelle il a ajouté le glycolle, à la dose de deux paquets de 5 gr. Après échec des traitements classiques, MICHON a eu un succès rapide par les injections intra-veineuses de gluconate de calcium.

La malade de MOLLARET avait été très améliorée par la prostigmine; mais devant la persistance d'une certaine dysphonie on tenta un traitement par la désoxycorticostérone, avec l'espoir d'obtenir la guérison par l'implantation de comprimés. Bien que surveillée de près, la malade présenta des accidents aigus tels qu'il fallut abandonner la cortine et revenir à la prostigmine.

Par contre, MOEHLIG a traité une myasthénie grave avec épuisement musculaire extrêmement rapide chez un homme de trente-deux ans, par l'acétate de désoxycorticostérone, à la dose de 10 mmg. par jour. Le traitement fut poursuivi par l'implantation sous-cutanée de

trois boulettes de 150 mmg. chacune de cette hormone : la guérison complète paraît avoir été obtenue.

VELLUZ a obtenu des résultats encourageants par l'association à 15 gr. de glyocolle par jour pendant 20 jours, de corticosurrénale pendant 20 jours.

3. — TESTOSTÉRONE.

L'hormone mâle a été essayée dans le traitement de la myasthénie grave. Des recherches expérimentales ont été effectuées par SIMONSON, KEARNS et ENZE sur la fatigabilité du vieillard. Six sujets âgés de 48 à 67 ans, et se plaignant de fatigabilité excessive ou même d'incapacité de travail, ont été étudiés au point de vue de l'endurance à un travail fatigant, dynamique puis statique, de la force absolue des différents groupes musculaires, du retour au rythme cardiaque normal après un exercice standard, etc... L'administration orale de 30 à 40 mmg. de testostérone a considérablement augmenté le travail musculaire, l'effet étant ensuite maintenu par une nouvelle dose de 20 mmg.

Les auteurs américains ont donné 50 mmg. de testostérone par jour pendant deux semaines. En l'absence d'effet, le traitement est interrompu. Mais si une amélioration s'est produite, la dose est réduite à 30 mmg. par jour, pendant une nouvelle période de quatre semaines. On donne ensuite 20 mmg. pendant deux semaines. L'hormone est administrée per os.

Une auto-observation a permis de comparer les effets de la prostigmine seule et associée au méthyle de testostérone. Équilibré avec la prostigmine, ce malade, un médecin, constate dès le second jour une amélioration qui se poursuit pendant six mois de traitement. Au début, un violent péristaltisme indiqua que la dose était trop forte en prostigmine. Celle-ci fut réduite de 10-12 comprimés à 5 comprimés de 15 mmg.

par jour. La suppression de la testostérone provoqua des symptômes myasthéniques extrêmement graves; la reprise de l'hormone en marqua la régression.

Dans quatre autres cas analogues, traités par l'association prostigmine-testostérone, on nota une amélioration, et trois échecs.

COSTE a essayé sans succès le traitement cortico-surrénal associé aux injections intra-veineuses lentes d'adrénaline. Cette thérapeutique a été suivie de succès dans une observation américaine.

4. — CHLORHYDRATE DE GUANIDINE.

COSTE a rapporté l'observation d'une femme équilibrée par la prostigmine (quatre comprimés per os et six ampoules par jour) associée à 20 unités d'insuline et 1 gr. 80 de guanidine. Les Américains DODD, RIVEN et MINOT ont utilisé le chlorhydrate de guanidine seul. Un de leurs malades a pris pendant des années 9 comprimés de 125 mmg. par jour, et a ainsi pu récupérer une activité satisfaisante. Au début le traitement a provoqué une paresthésie péri-buccale et digitale : inconvénient signalé par tous les sujets traités et faisant suspendre le traitement, bien que les paresthésies disparaissent généralement à la longue, et malgré la poursuite de la médication.

5. — THYMECTOMIE.

Une théorie pathogénique attribue à la persistance du thymus ou à son hyperactivité la myasthénie grave. Partant de ce principe, certains auteurs ont cherché à agir sur cette glande. VILDE a traité deux cas de myasthénie grave par la radiothérapie thymique. Dans le premier cas, concernant une femme de 55 ans, la pros-

tigmine n'ayant eu que des effets transitoires, on irradia le thymus, à la dose de 4.700 r.; par séances de 150-200 r. L'amélioration fut obtenue dès la huitième séance, le rétablissement complet ayant été vérifié deux ans plus tard.

Dans le second cas, il s'agissait d'une jeune fille de 25 ans : un traitement radiothérapique analogue a donné une amélioration notable et durable, dès la dixième séance, des troubles de la déglutition et de la mastication, puis de la marche.

En Amérique, on pratique surtout la thymectomie, depuis que BLALOCK, radiographiant les myasthéniques de profil, a observé dans 50 % des cas une tumeur bénigne ou une simple hyperplasie du thymus. NELLEN conseille d'instituer un traitement sulfamidé pré et post-opératoire, afin de lutter contre d'éventuelles complications infectieuses. Il donne de la sulfadiazine à dose suffisante pour maintenir la sulfamidémie à 5-6 mmg. par 100 cm³ et trente minutes avant l'anesthésie, 1 mmg. 5 à 2 mmg. 5 de prostigmine, 0 mmg. 6 d'atropine et 0 gr. 03 de morphine par voie sous-cutanée. A la fin de l'opération, il donne à nouveau 0 mmg. 6 d'atropine et 1 mmg. 5 de prostigmine, doses à renouveler toutes les deux heures pendant la première journée. On donne ensuite et per os 30 à 45 mmg. toutes les deux ou trois heures, pendant quelques semaines.

La statistique de VIETS concerne 15 malades atteints de myasthénie grave et traités par la thymectomie. On compte 4 morts opératoires, soit 26,6 %; un adénome a été trouvé dans 4 cas, une hyperplasie simple dans 3 cas, le thymus étant normal bien que persistant dans 8 cas. Certains opérés ont pu être suivis deux et trois ans depuis l'opération. Deux d'entre eux sont en complète rémission, deux sont très nettement améliorés, trois modérément améliorés, un très légèrement amélioré, enfin trois cas sont trop récents pour pouvoir être appréciés. Aucun de ces opérés n'a eu de rechute.

Il est d'ailleurs possible d'observer des rémissions spontanées, persistant quelques mois ou années, quatre ou cinq ans en moyenne, mais parfois aussi vingt ans.

Un des malades de VIETS présentait à l'opération un thymus normal, dont un tiers fut remplacé. Aucune amélioration post-opératoire ne fut obtenue. Cependant, le fait que le thymus excisé était hyperplasié ne signifie pas nécessairement que le malade tirera bénéfice de l'ablation de sa glande. En cas de tumeur du thymus, la thymectomie peut donner des résultats, ou aussi bien échouer. Quatre malades de VIETS porteurs d'adénomes thymiques n'ont pas eu de réaction post-opératoire plus favorable que ceux à thymus sain ou simplement hyperplasié. Ces tumeurs peuvent être décelées à l'écran, sur les clichés antéropostérieurs et latéraux.

Les résultats de la thymectomie sont donc trop inconstants et inégaux pour que l'intervention soit appliquée systématiquement à tous les cas de myasthénie. On peut estimer à 25 % le nombre de malades réagissant bien au traitement par la prostigmine à dose modérée : rémission prolongée, et totale. Ces malades ne constituent naturellement pas des indications à la thymectomie, dont la mortalité opératoire reste encore à 20-25 %. De plus, le test à la prostigmine permet de bien diagnostiquer la myasthénie, en particulier chez les malades de plus de 50 ans : or 30 % des myasthéniques ont dépassé cet âge, et ne doivent le plus souvent pas être opérés.

Il reste très difficile d'estimer la valeur thérapeutique de la thymectomie dans la myasthénie, étant donné les rémissions spontanées souvent totales de la maladie. Le thymus ne paraît pas avoir une fonction spécifique, au moins chez l'adulte. Même en présence d'adénome, le tissu néoplasique n'a pas nécessairement une action particulière sur l'organisme. Il y a donc lieu

d'attendre des années avant de décider si la thymectomie est ou non indiquée. Avec l'accumulation des documents, on arrivera à prendre position vis-à-vis d'une méthode qui en est encore à sa phase expérimentale.

CONCLUSIONS

I. — La myasthénie grave est un syndrome clinique caractérisé par :

— une fatigabilité excessive des muscles striés, pouvant aller jusqu'à rendre impossible la plupart des mouvements, la mimique, la marche, simulant une paralysie;

— des signes oculaires, diplopie, ptosis, strabisme, parfois troubles de l'accommodation;

— de la dysphagie, de la dysphonie, de la dysarthrie, des troubles respiratoires.

II. — La pathogénie de cette affection neuro-musculaire demeure encore obscure par bien des points. Cependant les dernières acquisitions dans le domaine du mécanisme chimique de la transmission de l'incitation nerveuse au niveau du synapse semblent montrer l'influence du cycle de l'acétylcholine; cette substance libérée au niveau des plaquettes terminales de nerfs est dissociée par hydrolyse par un enzyme, la cholinestérase, d'où arrêt de transmission de l'influx nerveux au muscle. Cet enzyme est lui-même susceptible d'être *inactivé* par la physostigmine ou par une substance voisine, la néostigmine. Ce qui explique les succès thérapeutiques obtenus dans la myasthénie par la physostigmine.

III. — Un facteur endocrinien, ovarien, thymique, surrénalien, thyroïdien, est possible. Cependant le suc-

cès ou l'échec des diverses opothérapies spécifiques fait penser que ce facteur n'est ni identique ni constant dans les divers cas de myasthénie.

IV. — La plupart des cas de myasthénie peuvent se diagnostiquer sur les signes cliniques et l'examen électrique donnant une réaction myasthénique : disparition rapide du tétanos puis de la secousse provoquée par le passage du courant, élévation de la chronaxie. Dans les cas douteux, l'épreuve thérapeutique par ampoules-diagnostic de prostigmine permettra à la fois le diagnostic positif et différentiel.

V. — Sur des bases physico-chimiques, le traitement le plus rationnel est l'administration *per os* dans les cas légers, par voie parentérale dans les cas graves, de doses fractionnées et individuellement déterminées de *prostigmine*. On a cherché à améliorer les résultats de cette thérapeutique en lui associant ou en lui substituant la *guanidine*, la *désoxycorticostérone*, l'*insuline*, le *testostérone*, le *calcium*. On a également obtenu des rémissions importantes et durables par l'*irradiation* ou l'*ablation du thymus*.

Vu, le Doyen :

BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :

BENARD

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ALAJOUANINE (Th), THUREL (R.), DURUPT (L.). — Myasthénie avec atrophie musculaire et réaction de dégénérescence. (*Soc. Neurol.*, 1^{er} juin 1944, p. 203).
- BLALOCK (A.). — Myasthénie grave. (*Amer. Journ. Surg.*, 1941, LIV, p. 149).
- COSTE (F.), HEWITT (J.), SICARD (J.). — Remarques sur un cas de myasthénie. (*Soc. Neurol.*, 2 mars 1944, p. 92).
- COSTE (F.), TISSIER (Mlle), HEWITT (J.), SICARD (J.). — Myasthénie grave. (*Semaine Hôp.*, octobre 1944, p. 221).
- COSTE (F.), DE SABLET (M.), TOURNEUR (R.). — Myasthénie bulbo-spinale. Effet de la vitamine B1 et de la testostérone. (*S. M. Hôp. Paris*, 16 mars 1945).
- COULOUJON, SALAUN, HOULLIER, NUN. — Sur un syndrome myasthéniforme survenant chez des chiqueurs. (*Acad. Méd.*, 7 novembre 1944).
- DODD, KATHARINE, RIVEN (S.-S.), MINOT (A.-S.). — Further Experience with the Use of Guanidine Hydrochloride in the treatment of Myasthenia gravis. (*Amer. Journ. Med. Sc.*, t. 202, nov. 1941, p. 702).
- ELERT (M.). — Myasthénie gravidique. Addisonisme gravidique. (*D. Z. Nerv.*, 1942, t. 154, n° 1-2).
- GARCIN (R.), KIPFER (M.), HOUDART, CARLOTTI. — Myasthénie évoluant sous les traits majeurs d'un steppage bilatéral par atteinte des muscles de la loge externe. Pseudo-signe de

JOLLY (F.). — Myasthenia gravid pseudo-paralytica. (*Verhandl. d. Berlin Med. Gesellsch.*, 1895, XXV, p. 249).

MICHON (P.). — Traitement par la calciothérapie. (*Revue Méd. Nancy*, 1^{er} octobre 1943, p. 147).

MORHLING (R.-G.). — Myasthenia gravis : treatment by implanation of desoxycorticosterone acetate pellets. (*J. A. M. A.*, CXVI, 13 juillet 1940, p. 123).

MOLLARET, LEREBoullet, GROSSIORD et ROUZAUD. — Le traitement de la myasthénie par la cortine de synthèse; ses dangers. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 mars 1942, p. 128).

NELLEN (M.). — Thymectomy for myasthenia gravis. (*Brit. Med. Journ.*, 18 décembre 1943).

NELSEN. — *J. A. M. A.*, 19 juin 1943, p. 496.

OPPIKOFE (P.). — Dysphagie et dysarthrie de la myasthénie gravé. (*Schw. Med. Woch.*, 29 juillet 1944, p. 823).

SCHWAB (R.-S.), VIETS (H.-R.). — The prostigmine Test in Myasthenia gravis. (*New England Journ. Med.*, 18 août 1938, p. 226).

SIMONSON, KEARNS, ENZER. — Effect of Methyl Testosterone on Performance of older men. (*Journ. Clinical of Endocrinol.*, IV, novembre 1944, p. 517).

STRIGEROOT (L.), SCHAEFFER (R.-L.), BERGO (L.). — Myasthénie grave chez un enfant né d'une mère myasthénique. (*J. A. M. A.*, 1942, t. 120, p. 1027).

VELLUZ. — *Semaine Hôp.*, 10 mars 1944, p. 77.

VIETS (R.-S.), SCHWAB (R.-S.). — Prostigmine in the Diagnosis of Myasthenia gravis. (*New-England Journ. Med.*, t. 213, décembre 1935, p. 1280).

Babinski (par paralysie du fléchisseur du gros orteil) disparaissant sous l'action de la prostigmine. (*Soc. Neurol.*, 3 février 1944).

— Pseudo-paralysis myasthenica. (*Neurol. Centralbl.*, XIV, 1895, p. 34).

- VIETS (H.-R.). — Prostigmine in the Diagnosis of Myasthenia gravis. (*New-England Journ. Med.*, t. 213, 3 décembre 1936, p. 1064).
- VIETS (H.-R.), SCHWAB (R.-S.). — Myasthenia gravis; Clinical Observations of Fifty Cases. (*Congrès Neurol. Intern.*, 1939, p. 576).
- VIETS (H.-R.). — Grossesse et myasthénie. (*J. A. M. A.*, 16 mai 1942, p. 236).
- Myasthenia gravis treated with large doses of neostigmine Methylsulfate Intramuscularly and Intravenously and with neostigmine Bromide Orally. (*Amer. Journ. Med. Sc.*, décembre 1944, t. 208, p. 701).
- *J. A. M. A.*, 28 août 1945, p. 1089.
- VILDE. — Myasthénie et irradiation thymique. (*Munchen Med. Woch.*, 26 juin 1942, p. 588).
- WALSH (F.-B.). — Ocular Signs of Myasthenia gravis. (*Amer. Journ. Opht. Cincinnati*, Janvier 1945, XXVIII, p. 1).
- WILSON (A.), STONER (H.-B.). — La prostigmine et l'éphédrine dans la myasthénie grave. (*Lancet*, 1944, t. 246, p. 429).
- Methyl testosterone for Myasthenia gravis. (*J. A. M. A.*, 1^{er} janvier 1944, p. 70).
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	13
ETUDE CLINIQUE	19
DIAGNOSTIC	27
ETUDE THERAPEUTIQUE	31
1. — Prostigmine	31
2. — Cortine	34
3. — Testostérone	35
4. — Chlorhydrate de guanidine	36
5. — Thymectomie	36
CONCLUSIONS	41
BIBLIOGRAPHIE	43
